

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07H 19/00

A61K 31/70

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98812978.7

[43] 公开日 2001 年 2 月 28 日

[11] 公开号 CN 1285842A

[22] 申请日 1998.11.6 [21] 申请号 98812978.7

[30] 优先权

[32] 1997.11.8 [33] GB [31] 9723566.7

[86] 国际申请 PCT/EP98/07022 1998.11.6

[87] 国际公布 WO99/24450 英 1999.5.20

[85] 进入国家阶段日期 2000.7.7

[71] 申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国梅得塞克斯

[72] 发明人 P·C·波克斯 B·D·朱德金斯

A·M·K·彭尼尔

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

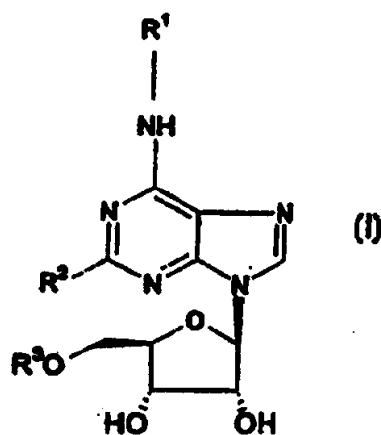
代理人 马崇德 周慧敏

权利要求书 5 页 说明书 37 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 化合物

[57] 摘要

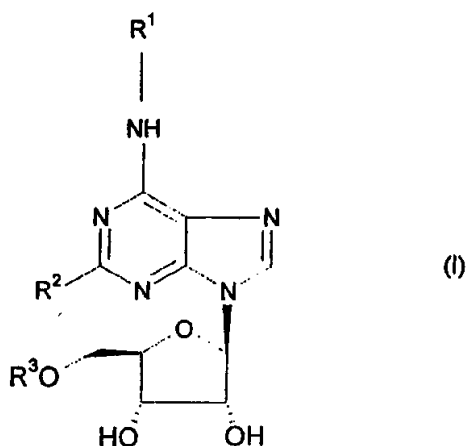
式(I)化合物、其盐及其溶剂化物,特别是其生理可接受的溶剂化物和盐,其中 R²表示 C₁₋₃ 烷基、卤素或氢;R³表示 1—6 个碳原子的直链或支链氟代烷基。这些化合物是腺苷 A₁ 受体的激动剂。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式(I)化合物:



5 其中 R^2 表示 C_{1-3} 烷基、卤素或氢;

R^3 表示 1-6 个碳原子的直链或支链氟代烷基;

R^1 表示下列基团之一:

(1) $-(alk)_n-(C_{3-7})$ 环烷基, 包括桥接的环烷基, 所述环烷基选择性地被一个或多个选自 OH、卤素、 $-(C_{1-3})$ 烷氧基的取代基所取代, 其中的 (alk) 表示 C_{1-3} 亚烷基并且 n 表示 0 或 1;

(2) 含有至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 4-6 元脂族杂环基团, 该基团选择性地被一个或多个选自 $-(C_{1-3})$ 烷基、 $-CO_2-(C_{1-4})$ 烷基、 $-CO(C_{1-3})$ 烷基、 $-S(=O)_n-(C_{1-3})$ 烷基、 $-CONR^aR^b$ (其中 R^a 和 R^b 彼此独立地表示 H 或 C_{1-3} 烷基) 或 $=O$ 的取代基所取代; 当杂环中含有硫原子时, 所述硫原子可以选择性地被 $(=O)_n$ 所取代, 其中的 n 是 1 或 2;

(3) 直链或支链的 C_{1-12} 烷基, 在烷基链中可选择性地含有一个或多个 O、 $S(=O)_n$ (其中 n 是 0、1 或 2) 或取代的 N 基团, 所述烷基可选择性地被一个或多个下列基团所取代: 苯基、卤素、羟基或 NR^aR^b , 其中 R^a 和 R^b 均表示 C_{1-3} 烷基或氢;

(4) 稠合的二环芳环



其中 B 表示含有一个或多个 O、N 或 S 原子的 5 或 6 元芳族杂环基团，其中，所述二环通过环 A 的环原子与式(I)的氮原子相连接，

5 环 B 选择性地被 $-\text{CO}_2-(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 所取代；

(5) 选择性地被一个或多个下列取代基取代的苯基：

-卤素、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-(\text{alk})_n-\text{OH}$ 、 $-(\text{alk})_n-\text{氟基}$ 、 $-(\text{O})_n-(\text{C}_{1-6})\text{烷基}$ (选择性地被一个或多个卤素所取代)、 $-(\text{alk})_n-\text{硝基}$ 、 $-(\text{O})_n-(\text{alk})_n-\text{CO}_2\text{R}^c$ 、 $-(\text{alk})_n-\text{CONR}^c\text{R}^d$ 、 $(\text{alk})_n\text{OR}^c-(\text{alk})_n-\text{COR}^c$ 、 $-(\text{alk})_n-\text{SOR}^e$ 、
10 $(\text{alk})_n-\text{SO}_2\text{R}^e$ 、 $-(\text{alk})_n-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-(\text{alk})_n-\text{OR}^c$ 、 $-(\text{alk})_n-(\text{CO})_m-\text{NHSO}_2\text{R}^e$ 、 $-(\text{alk})_n-\text{NHCOR}^c$ 、 $-(\text{alk})_n-\text{NR}^c\text{R}^d$ ，其中 m 和 n 是 0 或 1，alk 表示 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 链烯基；

(6) 被 5 或 6 元芳族杂环基团取代的苯基，所述芳族杂环基团选择性地被 C_{1-3} 烷基或 NR^cR^d 所取代；

15 R^c 和 R^d 彼此独立地表示氢或 C_{1-3} 烷基，或者当它们是 NR^cR^d 基团的一部分时， R^c 和 R^d 与氮原子合在一起可以形成可选择性含有其它杂原子的 5 或 6 元杂环，所述杂环可以选择性地进一步被一个或多个 C_{1-3} 烷基所取代；

R^e 表示 C_{1-3} 烷基，

20 其盐及其溶剂化物，特别是其生理可接受的溶剂化物和盐。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R^3 表示 C_{1-3} 氟代烷基。

3. 权利要求 2 的化合物，其中 R^3 表示氟代甲基。

4. 权利要求 1 的化合物，其中 R^3 表示三氟甲基。

5. 权利要求 1-4 中任意一项所述的化合物，其中 R^2 表示氢、甲
25 基或卤素。

6. 权利要求 5 的化合物，其中 R^2 表示氢、甲基或氟。

7. 权利要求 1-6 中任意一项所述的化合物，其中 R^1 表示 $(\text{alk})_n-\text{C}_{3-6}$ -环烷基，其中 n 是 0 或 1，并且所述环烷基是未取代的或被至少一个选自卤素或 OH 的取代基所取代。

30 8. 权利要求 7 的化合物，其中 n 是 0。

9. 权利要求 8 的化合物, 其中的环烷基被 OH 或氟单取代。

10. 权利要求 7-9 中任意一项所述的化合物, 其中的环烷基环含有 5 个碳原子。

11. 权利要求 1-6 中任意一项所述的化合物, 其中 R^1 表示取代或未取代的脂族杂环基团, 所述取代基选自 $-(CO_2)-(C_{1-4})$ 烷基、 $-CO(C_{1-3})$ 烷基、 $-S(=O)_n-(C_{1-3})$ 烷基、 $-CONR^aR^b$ (其中 R^a 和 R^b 如上所定义), 并且当在环中存在杂原子 S 时, 该杂原子可以选择性地被 $(=O)_n$ 所取代, 其中 n 是 0, 1 或 2。

12. 权利要求 11 的化合物, 其中的杂环是未取代的或被 $-CO_2-(C_{1-4})$ 烷基所取代, 或者当杂原子是 S 时, 取代基 $(=O)_n$ 是连接在杂环的硫原子上; 更优选当环中含有硫杂原子时, 该硫是未取代的。

13. 权利要求 12 的化合物, 其中的硫杂原子是未取代的。

14. 权利要求 11 的化合物, 其中的脂族杂环基团是未取代的, 或者当取代基是 $-CO_2-(C_{1-4})$ 烷基时, 杂原子是 N 并且取代基直接连接在环 N 原子上。

15. 权利要求 11-14 中任意一项所述的化合物, 其中的杂环是 5 或 6 元环并且更优选仅含一个 O、N 或 S 杂原子。

16. 权利要求 1-6 中任意一项所述的化合物, 其中 R^1 表示 1-5 个碳原子的直链或支链烷基, 在链中选择性地含有至少一个 $S(=O)_n$ 和/或取代的 N, 并且 n 是 0、1。

17. 权利要求 16 的化合物, 其中, 当链中含有 $S(=O)_n$ 时, n 是 1 或 2。

18. 权利要求 15-17 的化合物, 其中的烷基可以是未取代的或被至少一个 OH 基团所取代。

19. 权利要求 1-6 中任意一项所述的化合物, 其中 R^1 表示被一个或多个选自 OH 或卤素的取代基所取代的苯基。

20. 权利要求 19 的化合物, 其中的苯基在 2, 4 位被二取代。

21. 权利要求 20 的化合物, 其中的两个取代基均是卤素。

22. 权利要求 21 的化合物, 其中 2 位的取代基是氟, 4 位的取代基是氯。

23. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物是:

N-(四氢吡喃-4-基)-5'-O-三氟甲基-腺苷,

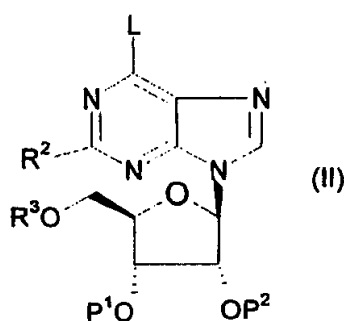
- N-(2-吡啶-4-基-乙基)-5'-O-三氟甲基-腺苷,
 N-(2S-氟-环戊-(S)-基)-5'-O-三氟甲基-腺苷,
 N-(四氢噻喃-4-基)-5'-O-三氟甲基-腺苷,
 N-(3,4-二氟苯基)-5'-O-三氟甲基-腺苷,
 5 N-(3-氟苯基)-5'-O-三氟甲基-腺苷,
 N-(外-二环[2.2.1]庚-2-基)-5'-O-三氟甲基-腺苷,
 N-(1,1-二氧代-六氢-18-6-噻喃-4-基)-5'-O-三氟甲基-腺苷,
 N-叔丁基-5'-O-三氟甲基-腺苷,
 4-[9-(3R,4S-二羟基-5R-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-2R-基)-
 10 9H-嘌呤-6-基氨基]-吡啶-1-甲酸乙酯,
 N-(2S-羟基-环戊-(S)-基)-5'-O-三氟甲基-腺苷,
 N-(rel-2,3-二羟基-丙基)-5'-O-三氟甲基-腺苷,
 N-(四氢呋喃-3R-基)-5'-O-三氟甲基-腺苷,
 N-(四氢呋喃-3S-基)-5'-O-三氟甲基-腺苷,
 15 N-{2-[9-(3R,4S-二羟基-5R-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-2R-
 基)-9H-嘌呤-6-基氨基]-乙基}乙酰胺,
 5'-O-三氟甲基-腺苷,
 2-[9-(3R,4S-二羟基-5R-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-2R-基)-
 9H-嘌呤-6-基氨基]-乙磺酸酐甲胺,
 20 4-[9-(3R,4S-二羟基-5R-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-2R-基)-2-
 甲基-9H-嘌呤-6-基氨基]-吡啶-1-甲酸乙酯,
 2-甲基-N-(四氢吡喃-4-基)-5'-O-三氟甲基-腺苷,
 5'-O-(3-氟丙基)-N-(四氢吡喃-4-基)-腺苷,
 2-氟-5'-O-(3-氟丙基)-N-(四氢吡喃-4-基)-腺苷,
 25 N-环戊基-5'-O-(2,2,2-三氟乙基)-腺苷,
 N-(四氢吡喃-4-基)-5'-O-(2,2,2-三氟乙基)-腺苷,
 N-(2R-羟基-环戊-(R)-基)-5'-O-(2,2,2-三氟乙基)-腺苷,
 N-(4-氟-苯基)-5'-O-(2,2,2-三氟乙基)-腺苷.
 24. 前述权利要求中任意一项所述的化合物,该化合物对腺苷 A3
 30 受体活性很弱或没有活性。
 25. 权利要求 1-24 中任意一项所述的化合物用于治疗。
 26. 含有权利要求 1-24 中任意一项所述的化合物以及可药用载

体和/或赋形剂的药物组合物。

27. 权利要求 1-24 中任意一项所述的化合物在生产用于对患有治疗中降低血浆游离脂肪酸浓度或减慢心率具有益处的疾病的患者、患有或易患局部缺血性心脏病、外周血管疾病或中风的患者或患有疼痛、CNS 疾病或睡眠呼吸暂停的患者进行治疗的药物中的用途。

28. 对患有治疗中降低血浆游离脂肪酸浓度或减慢心率具有益处的疾病的患者、患有或易患局部缺血性心脏病、外周血管疾病或中风的患者或患有疼痛、CNS 疾病或睡眠呼吸暂停的患者进行治疗的方法，该方法包括施用治疗有效量的权利要求 1-24 中任意一项所述的化合物。

29. 权利要求 1 所述化合物的制备方法，该方法包括，将式 (II) 的化合物



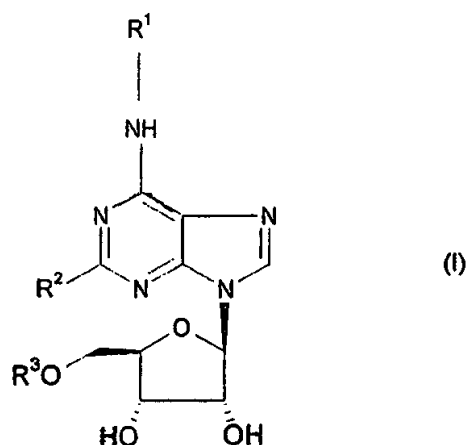
其中 L 表示离去基， P^1 和 P^2 表示氢或适宜的保护基， R^1 、 R^2 和 R^3 如权利要求 1 所定义，与式 R^1NH_2 的化合物或其盐在碱性条件下反应。

说明书

化合物

5 本发明涉及新的腺苷衍生物、其制备方法、含有它们的药物组合物及其在药物中的用途。

因此,本发明提供对腺苷 A1 受体具有激动剂活性的式 (I) 化合物:



其中 R^2 表示 C_{1-3} 烷基、卤素或氢;

10 R^3 表示的 1-6 个碳原子的直链或支链氟代烷基;

R^1 表示下列基团之一:

(1) $-(alk)_n-(C_{3-7})$ 环烷基, 包括桥接的环烷基, 所述环烷基选择性地被一个或多个选自 OH、卤素、 $-(C_{1-3})$ 烷氧基的取代基所取代, 其中的 (alk) 表示 C_{1-3} 亚烷基并且 n 表示 0 或 1;

15 (2) 含有至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 4-6 元脂族杂环基团, 该基团选择性地被一个或多个选自 $-(C_{1-3})$ 烷基、 $-CO_2-(C_{1-4})$ 烷基、 $-CO(C_{1-3})$ 烷基)、 $-S(=O)_n-(C_{1-3})$ 烷基)、 $-CONR^aR^b$ (其中 R^a 和 R^b 彼此独立地表示 H 或 C_{1-3} 烷基) 或 $=O$ 的取代基所取代; 当杂环中含有硫原子时, 所述硫原子可以选择性地被 $(=O)_n$ 所取代, 其中的 n 是 1 或 2;

20 (3) 直链或支链的 C_{1-12} 烷基, 在烷基链中可选择性地含有一个或多个 O、 $S(=O)_n$ (其中 n 是 0、1 或 2) 或 N 基团, 所述烷基可选择性地被一个或多个下列基团所取代: 苯基、卤素、羟基或 NR^aR^b , 其中 R^a 和 R^b 均表示 C_{1-3} 烷基或氢;

(4) 稠合的二环芳环



其中 B 表示含有一个或多个 O、N 或 S 原子的 5 或 6 元芳族杂环基团，其中，所述二环通过环 A 的环原子与式 (I) 的氮原子相连接，

5 环 B 选择性地被 $-\text{CO}_2-(\text{C}_{1-3} \text{ 烷基})$ 所取代；

(5) 选择性地被一个或多个下列取代基取代的苯基：

- 卤素、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-(\text{alk})_n-\text{OH}$ 、 $-(\text{alk})_n-\text{氟基}$ 、 $-(\text{O})_n-(\text{C}_{1-6}) \text{ 烷基}$ (选择性地被一个或多个卤素所取代)、 $-(\text{alk})_n-\text{硝基}$ 、 $-(\text{O})_n-(\text{alk})_n-\text{CO}_2\text{R}^c$ 、 $-(\text{alk})_n-\text{CONR}^c\text{R}^d$ 、 $-(\text{alk})_n-\text{COR}^c$ 、 $-(\text{alk})_n-\text{SOR}^e$ 、 $-(\text{alk})_n-\text{SO}_2\text{R}^e$ 、
10 $-(\text{alk})_n-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-(\text{alk})_n-\text{OR}^c$ 、 $-(\text{alk})_n-(\text{CO})_m-\text{NHSO}_2\text{R}^e$ 、 $-(\text{alk})_n-\text{NHCOR}^c$ 、 $-(\text{alk})_n-\text{NR}^c\text{R}^d$ ，其中 m 和 n 是 0 或 1， alk 表示 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 链烯基；

(6) 被 5 或 6 元芳族杂环基团取代的苯基，所述芳族杂环基团选择性地被 C_{1-3} 烷基或 NR^cR^d 所取代；

15 R^c 和 R^d 彼此独立地表示氢或 C_{1-3} 烷基，或者当它们是 NR^cR^d 基团的一部分时， R^c 和 R^d 与氮原子合在一起可以形成可选择性含有其它杂原子的 5 或 6 元杂环，所述杂环可以选择性地进一步被一个或多个 C_{1-3} 烷基所取代；

R^e 表示 C_{1-3} 烷基，

20 其盐及其溶剂化物，特别是其生理可接受的溶剂化物和盐。

优选以上通式 (I) 的腺苷 A1 激动剂对腺苷 A1 受体的活性大于对其它腺苷受体亚型、特别是 A3 的活性。

更优选化合物对 A3 受体的活性很弱或没有活性。

应当理解，式 (I) 化合物中的 R^1 和/或 R^2 可以含有一个或多个不对称碳原子，本发明包括式 (I) 化合物的所有非对映体及其混合物。或者，本发明化合物的立体化学构型如上式 (I) 中所描述。

本文所用术语“烷基”是指直链或支链的烷基。 R^1 和 R^2 中的适宜烷基的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基和 2,2-二甲基丙基。

30 本文所用术语“亚烷基”是指含有 1-6 个碳原子的直链或支链亚

烷基，例如亚甲基。

本文所用术语“ C_{2-6} 链烯基”是指含有 2-6 个碳原子的直链或支链的链烯基。烯丙基是适宜的 C_{2-6} 链烯基的例子。

术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

- 5 脂族杂环基团是指 4-6 个碳原子的环状基团，其中有一个或多个碳原子被彼此独立地选自氮、氧或硫的杂原子所代替。该基团可以按照上述定义被选择性取代。

- 10 术语芳族杂环基团是指含有 5-10 个碳原子的单环或二环芳族环系，其中有一个或多个碳原子被彼此独立地选自氮、氧或硫的杂原子所代替，该环系可以按照上述定义被选择性取代。

- 15 式(I)化合物的可药用盐包括从可药用无机酸或有机酸衍生的盐。适宜酸的例子包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富马酸、马来酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、对甲苯磺酸、酒石酸、乙酸、柠檬酸、甲磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸或苯磺酸。式(I)化合物的特别适宜的可药用盐是盐酸盐。其它酸，例如草酸，虽然本身不是可药用的，但可用作获取本发明化合物及其可药用酸加成盐的中间体。溶剂化物可以是，例如水合物。

R^3 优选表示 C_{1-3} 氟代烷基，特别是氟代甲基。更优选 R^3 表示三氟甲基。

- 20 R^2 优选表示氢、甲基或卤素，更优选氢、甲基或氯。

R^1 可以表示 $(alk)_n-C_{3-6}$ -环烷基，其中 n 是 0 或 1，并且所述环烷基是未取代的或被至少一个选自卤素(特别是氟)和 OH 的取代基所取代。优选 n 是 0。更优选环烷基是被 OH 或氟单取代的。更优选环烷基环含有 5 个碳原子。

- 25 或者， R^1 可以表示取代或未取代的脂族杂环基团，所述取代基选自 $-CO_2-(C_{1-4})$ 烷基、 $-CO(C_{1-3})$ 烷基、 $-S(=O)_n-(C_{1-3})$ 烷基、 $-CONR^aR^b$ (其中 R^a 和 R^b 如上所定义)，并且当在环中存在杂原子 S 时，该杂原子可以选择性地被 $(=O)_n$ 所取代，其中 n 是 1 或 2。更优选杂环是未取代的或被 $-CO_2-(C_{1-4})$ 烷基所取代，或者当杂原子是 S 时，取代基 $(=O)_n$ 是连接在杂环的硫原子上。更优选当环中含有硫原子时，S 是未取代的。
- 30

脂族杂环基团可以是未取代的，或者当取代基是 $-CO_2-(C_{1-4})$ 烷基时，杂原子是氮并且取代基直接连接在所述环氮原子上。

优选杂环是 5 或 6 元环，更优选仅含有一个 O、N 或 S 杂原子。

或者， R^1 可以表示 1-5 个碳原子的直链或支链烷基，在链中选择性地含有至少一个 $S(=O)_n$ (其中 $n = 0, 1$ 或 2) 和/或取代的 N。当链中有 $S(=O)_n$ 时，优选 n 是 1 或 2。烷基可以是未取代的或被至少一个 OH 基团所取代。

或者， R^1 可以表示被一个或多个选自 OH 和卤素的取代基所取代的苯基。优选苯基在 2, 4 位被二取代。优选两个取代基均是卤素，特别是氟和氯。例如，特别优选的组合是 2-氟和 4-氯。

应当理解，本发明包括上述具体的和优选的组的所有各种组合。

特别优选的本发明化合物包括：

N-(四氢吡喃-4-基)-5'-O-三氟甲基-腺苷，

N-(2-吡啶-4-基-乙基)-5'-O-三氟甲基-腺苷，

N-(2S-氟-环戊-(S)-基)-5'-O-三氟甲基-腺苷，

N-(四氢噻喃-4-基)-5'-O-三氟甲基-腺苷，

N-(3, 4-二氟苯基)-5'-O-三氟甲基-腺苷，

N-(3-氟苯基)-5'-O-三氟甲基-腺苷，

N-(外-二环[2.2.1]庚-2-基)-5'-O-三氟甲基-腺苷，

N-(1, 1-二氧化-六氢-1 δ -6-噻喃-4-基)-5'-O-三氟甲基-腺苷，

N-叔丁基-5'-O-三氟甲基-腺苷，

4-[9-(3R, 4S-二羟基-5R-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-2R-基)-9H-嘌呤-6-基氨基]-哌啶-1-甲酸乙酯，

N-(2S-羟基-环戊-(S)-基)-5'-O-三氟甲基-腺苷，

N-(rel-2, 3-二羟基-丙基)-5'-O-三氟甲基-腺苷，

N-(四氢呋喃-3R-基)-5'-O-三氟甲基-腺苷，

N-(四氢呋喃-3S-基)-5'-O-三氟甲基-腺苷，

N-{2-[9-(3R, 4S-二羟基-5R-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-2R-基)-9H-嘌呤-6-基氨基]-乙基} 乙酰胺，

5'-O-三氟甲基-腺苷，

2-[9-(3R, 4S-二羟基-5R-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-2R-基)-

9H-嘌呤-6-基氨基]-乙磺酸酐甲胺，

4-[9-(3R, 4S-二羟基-5R-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-2R-基)-2-甲基-9H-嘌呤-6-基氨基]-哌啶-1-甲酸乙酯，

- 2-甲基-N-(四氢吡喃-4-基)-5'-O-三氟甲基-腺苷，
 5'-O-(3-氟丙基)-N-(四氢吡喃-4-基)-腺苷，
 2-氟-5'-O-(3-氟丙基)-N-(四氢吡喃-4-基)-腺苷，
 N-环戊基-5'-O-(2, 2, 2-三氟乙基)-腺苷，
 5 N-(四氢吡喃-4-基)-5'-O-(2, 2, 2-三氟乙基)-腺苷，
 N-(2R-羟基-环戊-(R)-基)-5'-O-(2, 2, 2-三氟乙基)-腺苷，
 N-(4-氟-苯基)-5'-O-(2, 2, 2-三氟乙基)-腺苷。

本发明的化合物可用作脂肪分解的抑制剂，即，它们可以降低血
 10 浆游离脂肪酸浓度。因此，该化合物可用于治疗高脂血症。此外，由
 于它们具有抗脂解活性，该化合物可以降低升高的血糖、胰岛素和酮
 体的水平，因此可用于治疗糖尿病。由于抗脂解剂具有降低血脂和降
 低血纤维蛋白原的活性，该化合物还具有抗动脉粥样硬化活性。本发
 明化合物的抗脂解活性通过其在口服给药的饥饿大鼠中降低非酯化
 15 脂肪酸(NEFA)浓度的能力得到了证实，所用方法参见 P. Strong 等，
 临床科学(Clinical Science) (1993)，84，663-669。

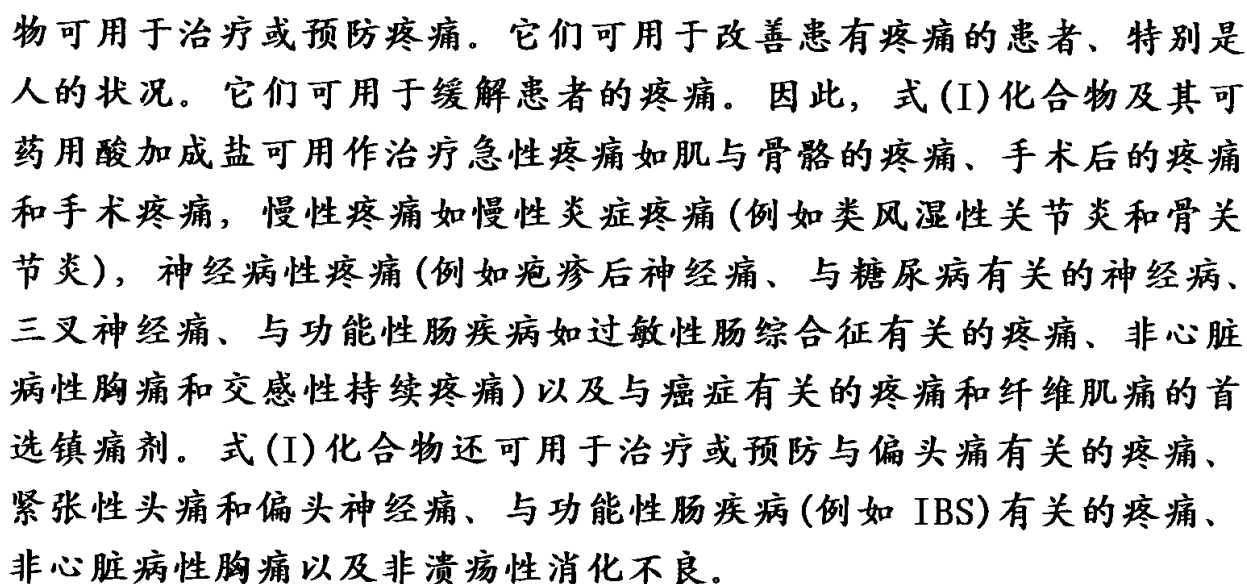
除抗脂解活性外，本发明的化合物还可通过降低心率和传导独立
 地影响心脏功能。因此，该化合物可用于治疗多种心血管疾病，例如
 心律失常、特别是心肌梗塞后的心律失常以及心绞痛。

20 此外，本发明的化合物还可用作心脏保护剂，可用于治疗局部缺
 血性心脏病。本文所用术语“局部缺血性心脏病”包括与心肌缺血和
 再灌注有关的损伤，例如，与冠脉旁路移植术(CABG)、经皮经腔冠状
 动脉成形术(PTCA)、心麻痹、急性心肌梗塞、血栓形成、稳定和不稳
 定型心绞痛以及心脏手术、包括心脏移植有关的损伤。本发明的化合
 25 物还可用于治疗其它器官的缺血性损伤。本发明的化合物还可用于治
 疗由大范围的动脉粥样硬化疾病所引起的其它疾病，例如外周血管疾
 病(PVD)和中风。

本发明的化合物还可抑制肾素的释放，从而可用于治疗高血压和
 心衰。该化合物还可用作 CNS 药物(例如催眠剂、镇静剂、镇痛剂和/
 30 或可用于治疗癫痫的抗惊厥剂)。

此外，本发明的化合物还可用于治疗睡眠呼吸暂停。

式(I)化合物及其可药用酸加成盐可用作镇痛剂。因此，该化合



因此，本发明提供用于治疗、特别是用于对患有降低血浆游离脂肪酸浓度或降低心率和传导具有益处的疾病的人类或动物进行治疗的式(I)化合物或其生理可接受的盐或溶剂化物，或者所述治疗涉及局部缺血性心脏病、外周血管疾病或中风的治疗或对患有 CNS 疾病、睡眠呼吸暂停或疼痛的患者的治疗。

另一方面，本发明提供对患有降低血浆游离脂肪酸浓度或降低心率和传导具有益处的疾病的人类或动物、患有或易患局部缺血性心脏病、外周血管疾病或中风的患者或患有 CNS 疾病、睡眠呼吸暂停或疼痛的患者进行治疗的方法，该方法包括向所述患者施用有效量的式 (I) 化合物或其生理可接受的盐或溶剂化物。

就上述局部缺血治疗而言，现已发现，根据本发明的一个特别出人意料方面，不仅在局部缺血前给药式(I)化合物可以针对心肌梗塞产生保护作用，而且当式(I)化合物在局部缺血事件之后和再灌注之前给药时，也能够提供保护作用。这就意味着本发明的方法不仅可用于有计划的或预期的局部缺血情况(例如心脏手术中)，而且还可用于突发的或意外的局部缺血情况(例如心脏病发作和不稳定型心绞痛)。

应当理解，所述的治疗包括急性治疗或预防，以及缓解已经建立的症状。

另一方面，本发明还提供含有至少一种式(I)化合物或其可药用盐或溶剂化物以及可药用载体和/或赋形剂的药物组合物。

另一方面, 本发明提供用于对患有降低血浆游离脂肪酸浓度或降

低心率和传导具有益处的疾病的人类或动物、患有或易患局部缺血性心脏病、外周血管疾病或中风的患者或患有 CNS 疾病、睡眠呼吸暂停或疼痛的患者进行治疗的药物组合物，该组合物含有至少一种式(I)化合物或其可药用盐或溶剂化物作为活性成分，并且含有可药用载体和/或赋形剂。

此外，本发明还提供制备药物组合物的方法，该方法包括，将至少一种式(I)化合物或其可药用盐或溶剂化物与可药用载体和/或赋形剂混合。

本发明的组合物可以配制成用于局部、口服、颊部、胃肠外或直肠给药的形式，或适于通过吸入或吹入进行给药的形式。优选口服给药。组合物可以是缓释的形式。

对于局部给药，药物组合物可以是经皮贴剂的形式。

用于口服给药的片剂和胶囊可以含有常规的赋形剂如粘合剂，例如淀粉或聚乙烯吡咯烷酮的胶浆；填充剂，例如乳糖、微晶纤维素或玉米淀粉；润滑剂，例如硬脂酸镁或硬脂酸；崩解剂，例如土豆淀粉、交联羧甲基纤维素钠或淀粉甘醇酸钠；湿润剂如十二烷基硫酸钠。可以将片剂按照本领域已知的方法包衣。口服液体制剂可以是例如水或油混悬液、溶液、乳液、糖浆或酏剂的形式，或者是用于在临用前用水或其它适宜的载体构建的干燥产品。所述液体制剂可以含有常规的添加剂如助悬剂，例如山梨醇糖浆、甲基纤维素或羧甲基纤维素；乳化剂，例如脱水山梨醇单油酸酯；非水载体(包括食用油)，例如丙二醇或乙醇；防腐剂，例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸。如需要，该制剂还可含有缓冲盐、矫味剂、着色剂和甜味剂(例如甘露醇)。

对于颊部给药，组合物可以通过常规方式配制的片剂或锭剂的形式。

可将式(I)化合物配制成用于通过快速浓注或连续输注进行胃肠外给药的形式，其可以以单位剂量形式存在于安瓿中，或存在于加有防腐剂的多剂量容器中。该组合物可以是在油或含水载体中的混悬液、溶液或乳液的形式，并且可以含有助悬剂、稳定剂和/或分散剂等辅剂。或者，活性成分可以是用于在临用前用适宜载体如无菌无热源的水构建的粉末形式。

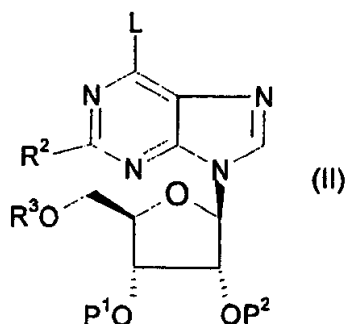
式(I)化合物还可以是栓剂的形式,例如,含有常规栓剂基质如可可脂或载体甘油酯的栓剂。

对人(约 70kg 体重)给药时,本发明化合物的推荐剂量为 1mg-2g、优选 1mg-100mg 活性成分/单位剂量,可以每天给药 1-4 次。应当理解,根据患者的年龄和病情,可能需要对剂量进行常规的改变。剂量还取决于给药途径。

另一方面,本发明还提供式(I)化合物或其可药用盐或溶剂化物在生产用于对患有降低血浆游离脂肪酸浓度或降低心率和传导具有益处的疾病的人类或动物、患有或易患局部缺血性心脏病、外周血管疾病(PVD)或中风的患者或患有 CNS 疾病、睡眠呼吸暂停或疼痛的患者进行治疗的药物中的用途。

式(I)化合物及其可药用盐或溶剂化物可以通过以下描述的方法进行制备,所述方法构成了本发明的又一个方面。在以下描述中,若无另外说明,基团 R^1 、 R^2 和 R^3 均如式(I)化合物中所定义。

根据第一种一般方法(A),式(I)化合物可以通过将式(II)化合物



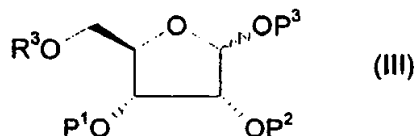
其中 L 表示离去基如卤素(例如氯原子), P^1 和 P^2 表示氢或适宜的保护基(例如乙酰基),与式 R^1NH_2 的化合物或其盐在碱性条件下反应制得。

式(II)化合物可用于通过与 R^1NH_2 反应直接制备式(I)化合物,反应在不含溶剂或含有醇(例如低级链烷醇如异丙醇、叔丁醇或 3-戊醇)、醚(例如四氢呋喃或二氧六环)、取代的酰胺(例如二甲基甲酰胺)、卤代烃(例如氯仿)或乙腈等溶剂的条件下、优选在升高的温度(例如高达溶剂的回流温度)下、在适宜的酸清除剂如无机碱如碳酸钠或碳酸钾或有机碱如三乙胺、二异丙基乙基胺或吡啶的存在下进行。

如需要,在该反应中或之后可就地脱除 P^1 和 P^2 保护基。例如,当

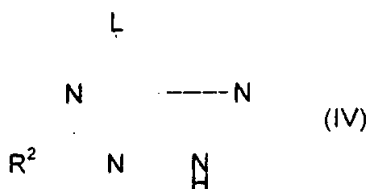
P¹ 和 P² 表示乙酰基时, 可用胺如氨或叔丁基胺在溶剂如甲醇中在适宜的温度下脱除。

式 (II) 化合物可以通过将式 (III) 化合物



5

其中 P³ 表示适宜的保护基如 C₁₋₃ 烷基或乙酰基, P¹、P² 和 R³ 如上所定义, 与式 (IV) 化合物反应制得



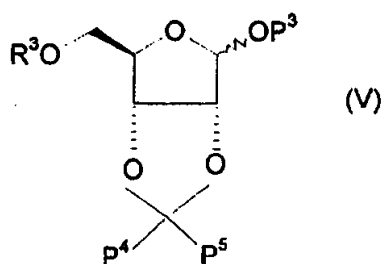
10 其中 L 和 R² 如上所定义。

该反应可以在适宜的溶剂如乙腈中、在硅烷基化试剂如三甲基硅烷基三氟甲磺酸酯和碱如二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU) 的存在下进行。或者, 可以首先将式 (IV) 化合物用适宜的硅烷基化试剂如六甲基乙硅氮烷 (hexamethyldisilazane) 进行硅烷基化, 然后将硅烷基化的中间体与式 (III) 化合物和适宜的 Lewis 酸如三甲基硅烷基三氟甲磺酸酯在适宜的溶剂如乙腈中反应。

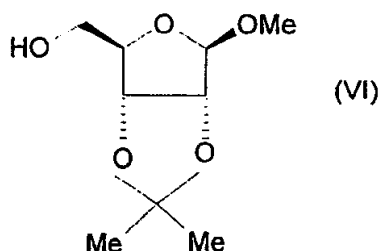
式 (IV) 化合物是本领域已知的, 或者可以从已知化合物用与制备已知的式 (IV) 化合物类似的方法制备。

式 (III) 化合物可以从任选保护的化合物通过将任选保护基用 P¹ 和 P² 代替进行制备; 例如, 当 P¹ 和 P² 表示乙酰基时, 式 (III) 化合物可以从其中 P⁴ 和 P⁵ 表示 C₁₋₃ 烷基并且 P³ 如上所定义的式 (V) 化合物通过酸催化脱除亚烷基保护基 (例如用氯化氢的甲醇溶液) 然后就地用例如乙酸酐在碱如吡啶的存在下、在溶剂如二氯甲烷中酰化制得。

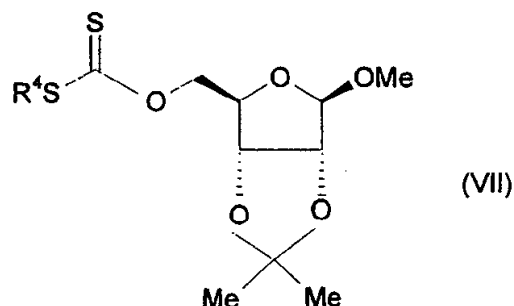
25



式(V)化合物是已知化合物，或者可以通过与现有技术中用于制备已知的式(V)化合物的方法类似的方法制备。例如，其中 P^3 、 P^4 和 P^5 表示甲基， R^3 表示 CF_3 的式(V)化合物可以从以下所示的已知化合物(VI)通过如下反应制备：

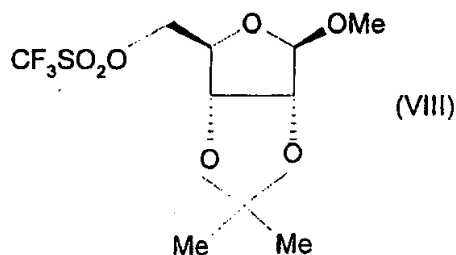


将(VI)与适宜的碱如氢氧化钠反应，然后与二硫化碳和烷基化试剂 R^4L (其中 L 表示离去基如卤素(例如溴或碘原子)， R^4 表示以上所定义的烷基)如碘甲烷反应生成化合物(VII)。



可将化合物(VII)按照 Hiyoma T. 等，四面体通讯(tetrahedron Letters) 1992, 4173-4176 的方法用适宜的溴化试剂如二溴甲基乙内酰脲和吡啶/氯化氢复合物在适宜的溶剂如二氯甲烷中处理生成化合物(V)。

或者, 可将如下所示的已知化合物 (VIII)



5 与三(二甲氨基)硫三氟甲醇盐在适宜的溶剂如二氯甲烷中反应生成式 (V) 化合物。

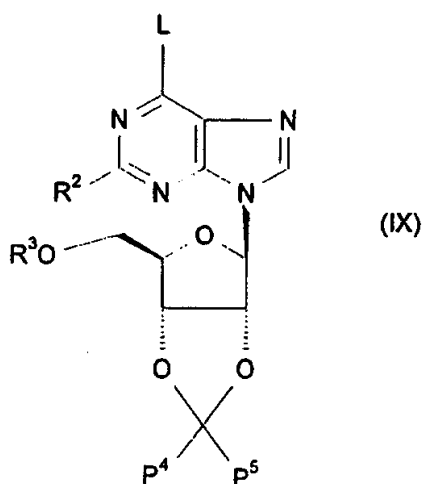
本领域技术人员可以理解, 上述所有化合物中的乙酰基均可以用适宜的保护基, 例如其它的酯代替。

10 通过类似的方法, 式 (I) 或 (II) 的化合物还可以从其中 P^4 和 P^5 所定义的亚烷基代替了 P^1 和 P^2 的化合物制得。该反应代表了一种保护基与另一种保护基的互换, 所述反应是本领域技术人员熟知的。

另一种方法 (B) 包括将式 (I) 化合物通过修饰其中的 R^1 、 R^2 或 R^3 基团转变成不同的式 (I) 化合物。

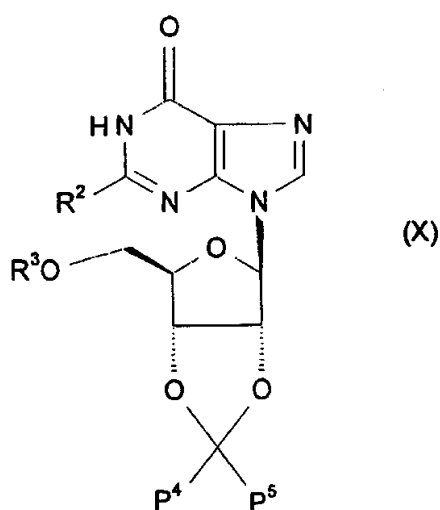
式 (II) 化合物也可以通过将式 (IX) 化合物在上述条件下脱除亚烷基保护基方便地制得

15



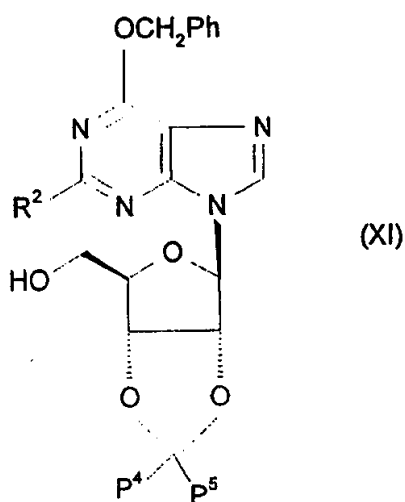
其中 P^4 、 P^5 、 R^3 、 R^2 和 L 如上所定义。

式 (IX) 化合物可以通过将式 (X) 化合物



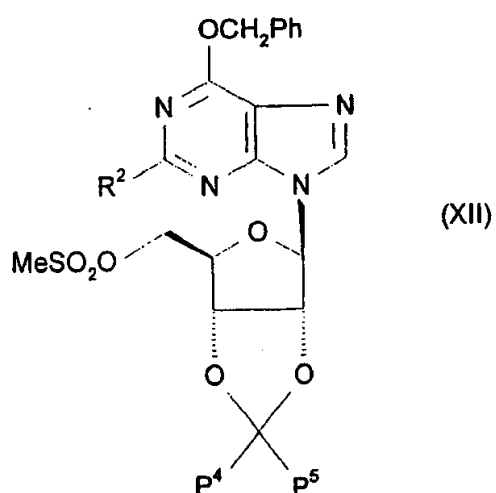
其中 P^4 、 P^5 如上所定义，用卤化试剂（例如氯化试剂）在常规条件下处理制得。例如，氯化可以通过将 (X) 用三氯氧磷在有机碱如 4-二甲氨基吡啶的存在下、在适宜的溶剂如乙腈中于升高的温度（例如高达溶剂的回流温度）下处理来完成。

式 (X) 化合物可以通过将式 (XI) 化合物



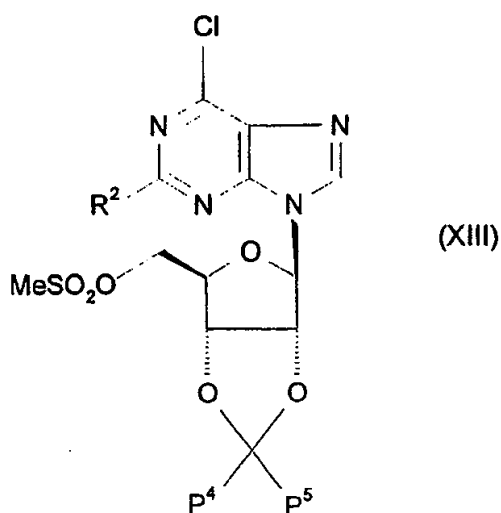
10 与氢或氢源如甲酸铵在适宜催化剂如钯炭的存在下、在适宜的溶剂如乙醇中反应进行制备。

式 (XI) 化合物可以通过将式 (XII) 化合物



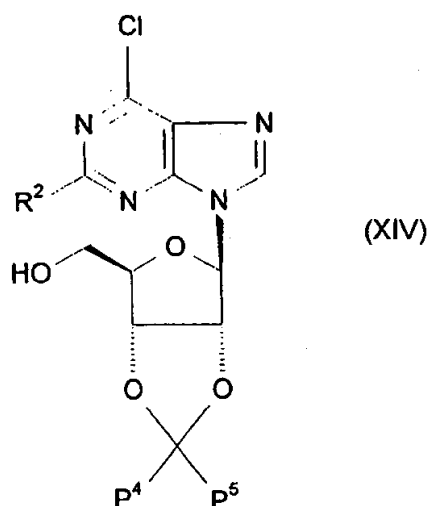
与醇如 R^3OH 在强碱如氢氧化钠的存在下、在适宜的惰性溶剂如二甲基甲酰胺中反应进行制备。

5 式 (XII) 化合物可以通过将式 (XIII) 化合物



与苄醇在适宜的强碱如氢氧化钠的存在下、在惰性溶剂如四氢呋喃中反应进行制备。

10 式 (XIII) 化合物可以通过将式 (XIV) 化合物与甲磺酰氯在适宜的碱如三乙胺、二异丙基乙基胺或吡啶的存在下、在适宜的溶剂如二氯甲烷中反应进行制备。



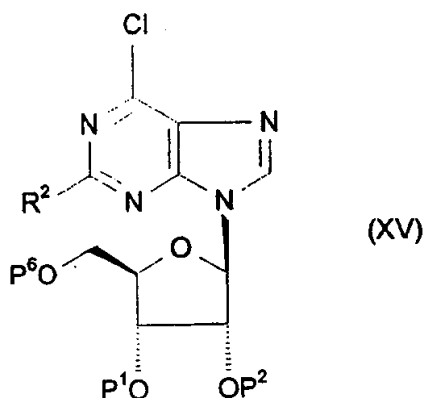
可以理解, 在本发明化合物的整个合成过程中, 可以作为中间体
 步骤将 R^1 或 R^2 或 R^3 转变成不同的 R^1 或 R^2 或 R^3 , 以上的方法 (B) 仅描
 述了在最后的步骤中相互转变的方法。

式 (XIV) 的化合物或者是本领域已知的化合物, 或者可以通过与
 本领域中用于制备已知的式 (XIV) 化合物类似的方法从已知化合物制
 备。

某些式 (II)、(III) 和 (V) 的化合物是新的中间体并构成了本发明
 的另一个方面。

式 R^1NH_2 的化合物或者是已知化合物, 或者可以从已知化合物用
 常规方法制得 (其中的一些例外如以下实验部分所示)。

在另一种方法 (C) 中, 式 (I) 化合物可以从式 (XV) 化合物制备

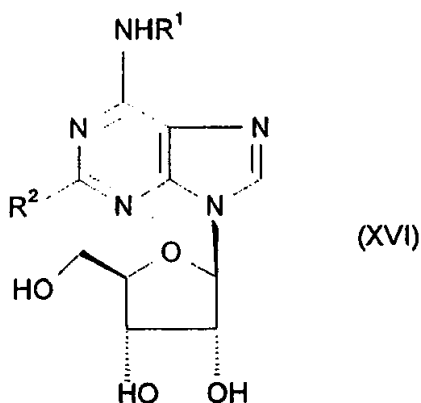


其中 P^1 和 P^2 是以上所定义的适宜保护基, P^6 也是适宜的保护基。例如,
 当 R^2 表示 Cl 时, P^1 、 P^2 和 P^6 可以均表示苯甲酰基 (该化合物是已知化

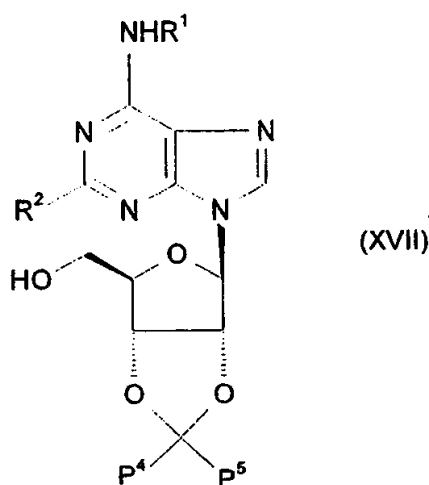
合物)。

式 (XV) 化合物可用于通过与 R^1NH_2 反应制备式 (I) 化合物, 反应可以在不含溶剂或含有醇 (例如低级链烷醇如异丙醇、叔丁醇或 3-戊醇)、醚 (例如四氢呋喃或二氧六环)、取代的酰胺 (例如二甲基甲酰胺)、卤代烃 (例如氯仿) 或乙腈等溶剂的条件下、优选在升高的温度 (例如高达溶剂的回流温度) 下、在适宜的酸清除剂如无机碱如碳酸钠或碳酸钾或有机碱如三乙胺、二异丙基乙基胺或吡啶的存在下进行。

如需要, 在该反应中或之后可就地脱除 P^1 、 P^2 和 P^6 保护基。例如, 当 P^1 、 P^2 和 P^6 表示苯甲酰基时, 可用碳酸盐如碳酸钾在溶剂如甲醇中进行脱除, 生成式 (XVI) 的化合物。



通过将化合物 (XVI) 与以上定义的保护基 P^4 和 P^5 反应, 可以生成式 (XVII) 的化合物。



然后通过本领域技术人员熟知的方法在化合物中引入 R^3 基

团，然后按照以上方法 A 中的描述将化合物脱保护。

式(I)化合物的特定光学异构体可以通过常规方法制得，例如，从适宜的不对称原料用本文所述的方法之一进行合成，或者通过将式(I)化合物的异构体混合物通过常规方法，例如分级结晶或色谱法进行分离。

在上述的一般方法中，所得到的式(I)化合物可以是盐的形式，优选可药用盐的形式。如需要，可将所述的盐用常规方法转变成相应的游离碱。

式(I)化合物的可药用酸加成盐可以通过将式(I)化合物与适宜的酸在适宜溶剂如乙腈、丙酮、氯仿、乙酸乙酯或醇(如甲醇、乙醇或异丙醇)的存在下反应制得。可药用碱加成盐可以按照类似的方式通过将式(I)化合物的溶液用适宜的碱处理制得。可药用盐还可以从其它的盐、包括式(I)化合物的其它可药用盐用常规方法制得。

通过以下非限定性的中间体和实施例对本发明进行进一步的说明。

标准的 HPLC 条件如下：

标准的自动制备型 HPLC 柱、条件和洗脱剂

用 Supelco ABZ+5 μ M 100mmx22mm(内径)柱进行自动制备型高效液相色谱(autoprep. HPLC)，用由 i)0.1%甲酸的水溶液和 ii)0.05%甲酸的乙腈溶液组成的溶剂混合物洗脱，洗脱剂用 ii)在溶剂混合物中的百分数表示，流速为 4ml/分钟。若无另外说明，所用洗脱剂在 20 分钟内的梯度为 0-95% (ii)。

LC/MS 系统

该系统采用 ABZ+PLUS, 3.3cm x 4.6mm(内径)柱，洗脱剂：A - 0.1% v/v 甲酸+0.077%w/v 乙酸铵的水溶液；和 B- 95:5 乙腈:水+0.05%v/v 甲酸，流速为 1ml/分钟。采用如下梯度方案：100%A 0.7 分钟；A+B 混合物，在 3.5 分钟内从 0-100%B；保持 100%B 3.5 分钟；在 0.3 分钟内回到 100%A。该系统采用微量“平台”质谱仪，采用电喷雾解离模式，阳离子和阴离子切换，质量范围 80-1000 a.m.u..

HPLC 系统

分析 HPLC 系统采用 inertsil ODS2 150mm x 4.6mm(内径)柱, 洗脱剂: A - 0.1% v/v 磷酸的水溶液和 B - 95: 5 乙腈:水+0.1%v/v 磷酸。采用如下梯度方案: 100% A 2 分钟; A+B 混合物, 在 40 分钟内从 0-100%B; 保持 100%B 10 分钟; 流速 1.0ml/分钟。

5

快速色谱用 Merck 硅胶(Merck 9385)或 Merck 氧化铝(Merck 1077)进行。

中间体 1

10 二硫代碳酸 0-(6R-甲氧基-2,2-二甲基-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基甲基)酯 S-甲基酯

将 [6R-甲氧基-2,2-二甲基-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基]甲醇(5.20g)溶于无水 THF(70ml)并在氮气氛下在 10 分钟内于 22℃分批加 60%氢氧化钠的油分散液(1.20g)。20 分钟后,加入二硫化碳(5ml, 6.33g),将混合物于 22℃继续搅拌 20 分钟。加入碘甲烷(2ml),22℃下 0.5 小时后,真空蒸除溶剂,将残余物用水(80ml)处理并用乙酸乙酯萃取。将合并的乙酸乙酯萃取液干燥(硫酸钠)并真空蒸发得到浅黄色油状产物(8.60g)。

15

TLC SiO₂(环己烷-乙醚 1:1) R_f = 0.62

20

中间体 2

(3aR,4R,6R,6aR)-4-甲氧基-2,2-二甲基-6-三氟甲氧基甲基-四氢-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯

将 1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(4.29g)悬浮在二氯甲烷(20ml)中并加入氟化氢-吡啶复合物(10ml, 约 80 eq.)。将混合物在氮气氛下冷却至-70℃并加入二硫代碳酸 0-(6R-甲氧基-2,2-二甲基-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基甲基)酯 S-甲基酯(1.472g)的二氯甲烷(10ml)溶液。将混合物在 0-5℃搅拌 1 小时,然后缓慢加入含有偏亚硫酸氢钠(10g)的 2M 碳酸钠(250ml)的混合物中终止反应。加入二氯甲烷(60ml)并将水层再次用二氯甲烷(100ml)萃取。将合并的二氯甲烷萃取液用 5%偏亚硫酸氢钠溶液、2M 碳酸钠溶液洗涤,干燥(硫酸钠)然后真空蒸发。将残余物通过快速硅

30

胶色谱(150g)纯化,用环己烷-乙醚(4:1-2:1)洗脱得到透明油状标题化合物(650mg)。

TLC SiO₂ (环己烷-乙醚 1: 1) R_f = 0.5

5 中间体 2(另一种方法)

将三氟甲磺酸 6R-甲氧基-2,2-二甲基-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基甲基酯(1g)溶于二氯甲烷(20ml)并用三(二甲氨基)脲三氟甲醇盐(1.12g)处理,然后在氮气氛下于 22℃ 搅拌 16 小时。将溶液真空蒸发并将残余物通过快速硅胶(25g)色谱
10 纯化,用环己烷-乙醚(4: 1)洗脱得到透明油状标题化合物(237mg)。

中间体 3

乙酸 2R,4R-二乙酰氧基-5R-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-3R-基酯(α -异头物)和乙酸 2S,4R-二乙酰氧基-5R-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-
15 3R-基酯(β -异头物)

将(3aR,4R,6R,6aR)-4-甲氧基-2,2-二甲基-6-三氟甲氧基甲基-四氢-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯(0.61g)溶于 9:1 三氟乙酸-水(10ml)的混合物并于 22℃ 放置 1 小时。真空蒸除溶剂并将残余物与甲苯共沸。将残余物溶于二氯甲烷(15ml)-吡啶(5ml),加入 4-二甲
20 氨基吡啶(5mg)和乙酸酐(3ml)并将溶液于 22℃ 放置 17 小时。将混合物真空浓缩并将残余物溶于乙酸乙酯(150ml),用 2M 盐酸和 8%碳酸氢钠洗涤,干燥(硫酸钠)然后真空蒸发。经快速硅胶(30g)色谱,用环己烷-乙醚(3:1-1:1)洗脱首先得到乙酸 2S,4R-二乙酰氧基-5R-三
25 氟甲氧基甲基-四氢呋喃-3R-基酯(β -异头物)(237mg),随后得到乙酸 2R,4R-二乙酰氧基-5R-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-3R-基酯(α -异头物)(202mg)。

(β -异头物)质谱 m/z 362 (MNH₄⁺)

(α -异头物)质谱 m/z 362 (MNH₄⁺)

30 中间体 4

乙酸 4R-乙酰氧基-5R-甲氧基-2R-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-3R-基
酯

将 (3aR, 4R, 6R, 6aR)-4-甲氧基-2,2-二甲基-6-三氟甲氧基甲基-四氢-呋喃并 [3,4-d][1,3] 二氧杂环戊烯 (6.67g) 溶于甲醇 (100ml), 用浓盐酸 (3.0ml) 处理然后加热回流 65 小时。24 和 48 小时后, 蒸除 20ml 甲醇并向反应混合物中加入新鲜的甲醇 (20ml)。将
5 溶液真空蒸发并将残余物与吡啶 (10ml) 共蒸发, 然后将残余物溶于二氯甲烷 (150ml)-吡啶 (15ml)。加入 4-二甲氨基吡啶 (约 20mg) 和乙酸酐 (9ml) 并将溶液于 22℃ 放置 24 小时。真空蒸除溶剂并将残余物用 8% 碳酸氢钠 (150ml) 处理, 然后用乙酸乙酯 (2 × 150ml) 萃取。将有机
10 萃取液干燥 (硫酸钠) 然后真空蒸发, 将残余物通过快速硅胶 (300g) 色谱纯化, 用环己烷-乙醚 (2: 1- 1: 1) 洗脱得到无色油状标题化合物 (2.45g)。

TLC SiO₂ (乙醚) R_f = 0.72

中间体 5

15 乙酸 4R-乙酰氧基-2R-(6-氯-嘌呤-9-基)-5R-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-3R-基酯

将 6-氯-嘌呤 (0.770g)、1,1,1,3,3,3-六甲基乙硅氮烷 (4ml, 18.96mmol) 和甲苯 (10ml) 在氮气氛下加热回流 3 小时。真空蒸除溶剂并将残余物与甲苯 (10ml) 共蒸发。将残余物加入无水乙腈 (12ml) 中,
20 用乙酸 2S,4R-二乙酰氧基-5R-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-3R-基酯 (425mg)、1,8-二氮杂双环十一碳-7-烯 (0.28ml) 和三甲基硅烷基三氟甲磺酸酯 (0.41ml) 处理并在氮气氛下于 22℃ 搅拌 20 小时, 然后加热回流 2 小时。将得到的橙色溶液冷却至 20℃, 倒入 8% 碳酸氢钠溶液 (100ml) 中并用乙酸乙酯萃取。将有机萃取液干燥 (硫酸钠) 并真空蒸
25 发, 将残余物通过快速硅胶 (60g) 色谱纯化, 用环己烷-乙醚 (1: 1-1: 4 梯度) 洗脱得到标题化合物 (345mg)。

TLC SiO₂ (乙醚) R_f = 0.6

中间体 5 (另一种方法)

30 将 6-氯-嘌呤 (0.31g)、1,1,1,3,3,3-六甲基乙硅氮烷 (2ml) 和甲苯 (6ml) 在氮气氛下加热回流 2 小时。真空蒸除溶剂并将残余物与无水甲苯共蒸发。将固体残余物溶于无水乙腈 (12ml), 加入乙酸 4R-乙

- 酰氧基-5R-甲氧基-2R-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-3R-基酯 (0.29g)、1,8-二氮杂双环十一碳-7-烯(0.24ml)和三甲基硅烷基三氟甲磺酸酯(0.35ml)然后将溶液在氮气氛下加热回流 2 小时,冷却,然后于 22℃ 放置 17 小时。补加三甲基硅烷基三氟甲磺酸酯(0.35ml),
- 5 将溶液在氮气氛下继续加热回流 5 小时。将溶液加入到 8%碳酸氢钠溶液(30ml)中并用二氯甲烷萃取。将有机萃取液干燥(硫酸钠)并真空蒸发得到深色的油,将其通过快速硅胶(25g)色谱纯化,用环己烷-乙醚(1:1-1:4)洗脱得到标题化合物(304mg)。

质谱 $m/z = 439/441 (MH^+)$

10

中间体 6

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(6-氯-嘌呤-9-基)-5-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-3,4-二醇

- 将乙酸 4R-乙酰氧基-2R-(6-氯-嘌呤-9-基)-5R-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-3R-基酯(345mg)溶于甲醇(6ml),冷却至 0-5℃ 然后加入叔丁基胺(0.25ml)。将溶液于 0-5℃ 放置 1 小时,然后真空蒸发至干得到无色泡沫状标题化合物(265mg)。
- 15

TLC SiO_2 (二氯甲烷-甲醇 9:1) $R_f = 0.31$

20 中间体 7

乙酸 4R-乙酰氧基-2R-(6-氯-2-甲基-嘌呤-9-基)-5R-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-3R-基酯

- 将 6-氯-2-甲基嘌呤盐酸盐(0.734g)、1,1,1,3,3,3-六甲基二硅叠氮(7ml)和无水甲苯(20ml)在氮气氛下加热回流 1.5 小时。将混合物真空蒸发,将残余物与甲苯共蒸发然后溶于无水乙腈(15ml)。加入
- 25 乙酸 4R-乙酰氧基-5R-甲氧基-2R-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-3R-基酯(0.566g)、1,8-二氮杂双环十一碳-7-烯(0.48ml)和三甲基硅烷基三氟甲磺酸酯(1.03ml),将混合物于 22℃ 搅拌 10 分钟,然后在氮气氛下加热回流 2 小时。补加三甲基硅烷基三氟甲磺酸酯(0.7ml),将
- 30 溶液在氮气氛下继续加热回流 1.5 小时。将深色的混合物加入到 8%碳酸氢钠溶液(100ml)中并用乙酸乙酯萃取。将有机萃取液干燥(硫酸钠)并真空蒸发,将残余物通过快速硅胶(60g)色谱纯化,用乙醚洗脱

得到产物 (290mg)。

TLC SiO₂ (乙醚) R_f = 0.17

中间体 8

5 2-(2S-羟基-(S)-环戊基)-异吲哚-1,3-二酮

将 (1S, 2S)-2-氨基-环戊醇盐酸盐 (1.20g) 溶于甲醇钠 (497mg) 的甲醇 (10ml) 溶液，过滤然后真空蒸发。将残余物溶于甲苯 (30ml) 并加入邻苯二甲酸酐 (1.55g)，然后将混合物加热回流 24 小时。冷却后，加入乙酸乙酯并将混合物过滤。将滤液真空蒸发并将残余物通过快速
10 硅胶 (40g) 色谱纯化，用环己烷-乙酸乙酯 (2:1) 洗脱得到无色固体状标题化合物 (1.08g)。

质谱 m/z 232 (MH⁺)

中间体 9

15 2-(2S-氟-(S)-环戊基)-异吲哚-1,3-二酮

将 2-(2S-羟基-(S)-环戊基)-异吲哚-1,3-二酮 (3.42g) 溶于无水二氯甲烷 (55ml) 并加入二乙氨基三氟化硫 (3.43ml)，然后将溶液在氮气氛下回流搅拌 72 小时。将溶液小心地倒入 8% 碳酸氢钠溶液 (100ml) 中并分出有机相。将水相再次用二氯甲烷萃取，将合并的有机相干燥 (硫酸镁) 然后真空蒸发。将残余物通过快速硅胶 (100g) 色谱
20 纯化，用环己烷-乙酸乙酯 (1:1) 洗脱得到乳白色粉末状标题化合物 (1.25g)。

质谱 m/z 234 (MH⁺), 251 (MNH₄⁺)

25 中间体 10

(1S, 2S)-2-氟环戊基胺盐酸盐

将 2-(2S-氟-(S)-环戊基)-异吲哚-1,3-二酮 (6.75g)、水合肼 (1.55ml) 和乙醇 (200ml) 用水 (1.55ml) 处理然后加热回流 4 小时。将混合物冷却至 20℃，过滤并将滤液用浓盐酸调至 pH 1。将溶液真空
30 蒸发然后加入水中，过滤并将滤液真空蒸发。将残余物用乙酸乙酯-甲醇 (3:1) 重结晶 (热过滤) 得到米色固体状标题化合物 (2.59g)。

NMR δ (DMSO) 8.3 (3H, brs, $-\text{NH}_3^+$), 5.04, (1H, dm, CH_F , $J \text{ F-C-H}$, 52Hz), 3.49 (1H, brdm, CH , $J \text{ F-C-C-H}$ 20Hz), and 2.2-1.4 (6Hm, $3 \times \text{CH}_2$).

中间体 11

5 [6R-(6-环戊基氨基-嘌呤-9-基)-2,2-二甲基-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基]-甲醇

10 将{2,2-二甲基-6R-[6-氯-嘌呤-9-基]-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基}-甲醇(3g)的环戊基胺(50ml)溶液加热回流8小时。将溶液冷却至室温,真空浓缩并将残余物上到硅胶柱(250g)上,用乙酸乙酯:甲醇(20:1)洗脱得到黄色泡沫状标题化合物(3.87g)。

NMR δ (DMSO) 8.4 (1H, s, $-\text{CH}$), 8.26, (1H, brs, CH), 7.85 (1H, brs, NH), 6.19 (1Hd,CH), 5.4 (1Hdd, CH), 5.37 (1H brs, OH), 5.03 (1Hdd CH), 4.57 (1H brs, CH), 4.28 (1Hm, CH), 3.60 (2Hm, CH_2), 1.99 (2Hm, CH_2), 1.8-1.55 (9H, $3 \times \text{CH}_2 + \text{CH}_3$), and 1.38 (3Hs, CH_3).

中间体 12

15 环戊基-{9-[2,2-二甲基-6R-(2,2,2-三氟-乙氧基甲基)-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基]-9H-嘌呤-6-基}-胺

20 氮气氛下,将[6R-(6-环戊基氨基-嘌呤-9-基)-2,2-二甲基-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基]-甲醇(230mg)的四氢呋喃(5ml)溶液于0℃下用三正丁基膦(0.23ml,186mg)和2,2,2-三氟乙醇(0.07ml,92mg)处理,然后用1,1'-氮杂二羧基二哌啶(232mg)处理。将混合物于0℃搅拌10分钟,然后升温至22℃ 18小时。然后将混合物加热至50℃ 24小时,冷却至22℃,然后真空蒸除溶剂。将残余物通过快速硅胶色谱(20g)纯化。用乙酸乙酯洗脱得到淡黄色泡沫状标题化合物(110mg)。

25 TLC 硅胶(乙酸乙酯) $R_f = 0.45$.

中间体 13

{2,2-二甲基-6R-[6-(四氢吡喃-4-基氨基)-嘌呤-9-基]-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基}-甲醇

将{2,2-二甲基-6R-[6-氯-嘌呤-9-基]-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基}-甲醇(2.00g)、四氢吡喃-4-基
5 胺盐酸盐(926mg)和二异丙基乙基胺(2.67ml)的丙-2-醇(15ml)溶液在氮气氛下加热回流 24 小时,然后冷却至室温。将琥珀色的溶液真空浓缩得到棕色油,将其通过快速硅胶(115g)色谱纯化,用乙酸乙酯:甲醇(195:5)洗脱。由此得到白色泡沫状标题化合物(2.2g)。

TLC SiO₂ (甲醇:乙酸乙酯 5:195) R_f = 0.30.

10

中间体 14

{9-[2,2-二甲基-6R-(2,2,2-三氟-乙氧基甲基)-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基]-9H-嘌呤-6-基}-(四氢吡喃-4-基)-胺

15 氮气氛下,将{2,2-二甲基-6R-[6-(四氢吡喃-4-基氨基)-嘌呤-9-基]-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基}-甲醇(400mg)的四氢呋喃(10ml)溶液于 0℃ 下用三正丁基膦(0.38ml, 310mg)和 2,2,2-三氟乙醇(0.11ml, 153mg)处理,然后用 1,1'-氯杂二羧基二吡啶(387mg)处理,将混合物于 0℃ 搅拌 10 分钟。
20 将混合物于 22℃ 搅拌 1 小时,然后于 50℃ 搅拌 18 小时。将混合物冷却至 22℃,然后真空蒸除溶剂。将残余物通过快速硅胶色谱(30g)纯化。用甲醇:二氯甲烷 0.35:10 洗脱得到淡黄色油。将该油进一步通过氧化铝(20g)色谱纯化。用乙酸乙酯:环己烷(7:3)洗脱得到白色泡沫状标题化合物(113mg)。

25 TLC SiO₂(二氯甲烷-甲醇 200:7) R_f = 0.31.

中间体 15

甲磺酸 6R-(6-氯-嘌呤-9-基)-2,2-二甲基-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基甲基酯

30 氮气氛下,在 0℃ 将{2,2-二甲基-6R-[6-氯-嘌呤-9-基]-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基}-甲醇(500mg)的二氯甲烷(20ml)溶液用三乙胺(0.32ml, 232mg)和甲磺酰氯

(0.15ml)处理,然后将混合物于 0℃ 搅拌 0.5 小时。将混合物倒入 8% 碳酸氢钠溶液 (20ml) 中并分出有机相,干燥 (硫酸钠) 然后真空蒸发得到白色泡沫状标题化合物 (577mg)。

TLC 硅胶 (乙酸乙酯) $R_f = 0.43$ 。

5

中间体 16

甲磺酸 6R-(6-苄氧基-嘌呤-9-基)-2,2-二甲基-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基甲基酯

10 氮气氛下,向苄醇 (1.60ml, 1.675g) 的四氢呋喃 (100ml) 溶液中于 0℃ 下分批加入氢化钠 (626mg, 60%油分散液) 然后于 0℃ 搅拌 0.5 小时。加入甲磺酸 6R-(6-氯-嘌呤-9-基)-2,2-二甲基-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基甲基酯 (5.70g) 的四氢呋喃 (100ml) 溶液,将混合物于 0℃ 搅拌 2 小时,然后将于 22℃ 搅拌 3 天。加入磷酸盐缓冲液 (pH 6.5, 100ml) 和水 (100ml) 并将混
15 合物用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取液干燥 (硫酸钠), 真空蒸除溶剂得到淡黄色粘稠胶状的标题化合物 (6.67g)。

TLC SiO_2 (乙酸乙酯: 环己烷 7: 3) $R_f = 0.35$

中间体 17

20 6-苄氧基-9-[2,2-二甲基-6R-(2,2,2-三氟-乙氧基甲基)-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基]-9H-嘌呤

氮气氛下,将 2,2,2-三氟乙醇 (1.13ml, 1.549g) 的 DMF (二甲基甲酰胺) (50ml) 溶液用氢化钠 (563mg, 60%油分散液) 处理然后于 22℃ 搅拌 0.5 小时。加入甲磺酸 6R-(6-苄氧基-嘌呤-9-基)-2,2-二甲基-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基甲基酯
25 (6.67g) 的 DMF (50ml) 溶液并将混合物于 22℃ 搅拌 18 小时。加入磷酸盐缓冲液 (pH 6.5, 100ml) 和水 (300ml) 并将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取液用水、盐水洗涤然后干燥 (硫酸钠), 真空蒸发得到残余物, 将其通过快速硅胶 (100g) 色谱纯化。用乙酸乙酯/环己烷 (1: 3
30 然后是 1: 2) 洗脱得到无色油状标题化合物 (1.30g)。

TLC SiO_2 (乙酸乙酯: 环己烷 2: 3) $R_f = 0.27$

中间体 18

9-[2,2-二甲基-6R-(2,2,2-三氟-乙氧基甲基)-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基]-1,9-二氢-嘌呤-6-酮

将 6-苄氧基-9-[2,2-二甲基-6R-(2,2,2-三氟-乙氧基甲基)-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基]-9H-嘌呤 (1.5g) 的乙醇 (30ml) 溶液用 10% 钯炭 (含 50% 水) (350mg) 氢化。35 分钟后, 将混合物用 Hyflo 过滤并用甲醇仔细洗涤。合并滤液和洗涤液然后真空蒸发得到白色固体状标题化合物 (633mg)。

质谱 m/z 391 (MH^+)

中间体 19

6-氯-9-[2,2-二甲基-6R-(2,2,2-三氟-乙氧基甲基)-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基]-9H-嘌呤

将三氯氧磷 (0.44ml, 726mg) 在氮气氛下加入到搅拌中的 9-[2,2-二甲基-6R-(2,2,2-三氟-乙氧基甲基)-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基]-1,9-二氢-嘌呤-6-酮 (616mg) 和 4-二甲氨基吡啶 (193mg) 的乙腈 (10ml) 溶液中。将混合物加热回流 0.5 小时。补加三氯氧磷 (约 0.2ml) 并将混合物继续加热回流 0.5 小时。将混合物冷却至 22℃, 放置 18 小时, 然后在冷却下倒入三乙胺 (6ml)/冰 (6ml) 中。将水相用浓盐酸酸化至 pH 1, 然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取液用盐水洗涤, 干燥 (硫酸钠) 然后真空蒸发得到棕色油 (1.3g), 将其通过硅胶色谱 (Merck 9385, 30g) 纯化。用甲醇: 二氯甲烷 (2: 98) 洗脱得到淡棕色泡沫状标题化合物 (783mg)。

TLC 硅胶 (甲醇: 二氯甲烷 2: 98) $R_f = 0.37$ 。

中间体 20

(2R,3R,4S,5R)-2-(6-氯-嘌呤-9-基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)-四氢呋喃-3,4-二醇

氮气氛下, 将 6-氯-9-[2,2-二甲基-6R-(2,2,2-三氟-乙氧基甲基)-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基]-9H-嘌呤 (754mg) 的三氟乙酸 (10ml) 溶液于 -10℃ 下用水 (1.0ml) 处理, 然后将混合物于 -10 至 0℃ 搅拌 1.5 小时。于 20℃ 下真空蒸除溶

剂，将残余物用二氯甲烷：乙醇：氨 10：8：1(30ml)处理然后真空蒸除溶剂得到油。将其进行硅胶(30g)色谱。用甲醇：二氯甲烷(5：95)洗脱得到无色泡沫状标题化合物(483mg, 71%)。

TLC 硅胶(甲醇：二氯甲烷 5：95) $R_f = 0.26$ 。

5

中间体 21

{2, 2-二甲基-6R-[6-(四氢吡喃-4-基氨基)-嘌呤-9-基]-四氢-(3aR, 6aR)-呋喃并[3, 4-d][1, 3]二氧杂环戊烯-4R-基}-甲醇

将苯甲酸 3R, 4R-二苯甲酰氧基-5R-(2, 6-二氯-嘌呤-9-基)-四氢
10 呋喃-2R-基酯(8.25g)、四氢吡喃-4-基胺盐酸盐(1.92g)和二异丙基
乙基胺(5.5ml)的异丙醇(100ml)溶液的混合物在氮气氛下回流搅拌
1.5 小时。将溶液真空浓缩并将残余物用碳酸钾(4.5g)在甲醇(150ml)
中处理。21℃下 24 小时后，补加碳酸钾(4.5g)并于 21℃继续搅拌 64
15 小时。真空蒸除溶剂，将残余物吸附在硅胶上然后通过快速色谱(250g)
进行纯化，用二氯甲烷：甲醇：氨(90：10：1)洗脱得到米色泡沫
(3.7g)。将其溶于丙酮(60ml)并用对甲苯磺酸一水合物(2.0g)和
2, 2-二甲氧基丙烷(6ml)处理，然后将形成的混合物于 22℃搅拌过
夜。将白色悬浮液真空浓缩并将残余物在 8%碳酸氢钠水溶液和乙酸乙
20 酯之间进行分配。将水层用乙酸乙酯萃取，将合并的有机萃取液用水
和盐水洗涤，干燥(硫酸钠)然后真空浓缩得到泡沫，将其通过快速硅
胶(100g)色谱纯化，用乙酸乙酯洗脱得到无色泡沫状标题化合物
(3.49g)。

TLC 硅胶(乙酸乙酯) $R_f = 0.23$ 。

25 中间体 22

(9-{6R-[3-(叔丁基-二甲基硅烷氧基)-丙氧基甲基]-2, 2-二甲基-四
氢-(3aR, 6aR)-呋喃并[3, 4-d][1, 3]二氧杂环戊烯-4R-基}-2-氯-
9H-嘌呤-6-基)-(四氢吡喃-4-基)-胺

氮气氛及用冰冷却下，将氢化钠(60%油分散液，150mg)加入到叔
30 丁基-(3-碘-丙氧基)-二甲基硅烷(720mg)的无水二甲基甲酰胺(5ml)
溶液中。1 小时后，将黄色的混合物用{2, 2-二甲基-6R-[6-(四氢吡
喃-4-基氨基)-嘌呤-9-基]-四氢-(3aR, 6aR)-呋喃并[3, 4-d][1, 3]

二氧杂环戊烯-4R-基}-甲醇(540mg)处理然后室温搅拌 17 小时。加入乙酸(0.5ml)，将混合物搅拌 1 小时然后倒入盐水(15ml)中。将含水混合物用乙酸乙酯萃取并将合并的有机萃取液用水和盐水洗涤，干燥(硫酸钠)然后真空浓缩得到黄色油。将该样品通过快速硅胶柱色谱(5cm 直径，用甲苯：乙醇：三乙胺，95：5：1 洗脱)纯化，再次用 3cm 柱纯化，得到浅黄色油(269mg)。

TLC 硅胶(甲苯：乙醇：三乙胺 90：10：1) $R_f = 0.39$ 。

中间体 23

10 3-{6R-[2-氯-6-(四氢吡喃-4-基氨基)-嘌呤-9-基]-2,2-二甲基-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基甲氧基}-丙-1-醇

将(9-{6R-[3-(叔丁基-二甲基硅烷氧基)-丙氧基甲基]-2,2-二甲基-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基}-2-氯-9H-嘌呤-6-基)-(四氢吡喃-4-基)-胺(420mg)的无水四氢呋喃(4ml)溶液用四正丁基氯化铵(420mg)(1M 的四氢呋喃溶液，12ml)处理然后将黄色的溶液室温搅拌 3 小时。真空蒸除溶剂，将残余物通过快速硅胶柱色谱纯化(20g，用甲苯：乙醇：三乙胺，90：10：1 洗脱)得到无色胶状标题化合物(299mg)。

20 TLC 硅胶(甲苯：乙醇：三乙胺 90：10：1) $R_f = 0.28$ 。

中间体 24

25 {2-氯-9-[6R-(3-氯-丙氧基甲基)-2,2-二甲基-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基]-9H-嘌呤-6-基}-(四氢吡喃-4-基)-胺

将 3-{6R-[2-氯-6-(四氢吡喃-4-基氨基)-嘌呤-9-基]-2,2-二甲基-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基甲氧基}-丙-1-醇(280mg)的二氯甲烷(3ml)溶液用二乙氨基三氯化硫(0.13ml)处理并将浅黄色溶液于 22℃ 搅拌 17 小时。将反应混合物在乙酸乙酯(10ml)和 2N 碳酸钠(10ml)之间进行分配，分液并将水层再次用乙酸乙酯(10ml)萃取。将合并的有机萃取液用盐水洗涤，干燥(硫酸钠)然后浓缩得到浅黄色油，将其通过快速硅胶(30g)色谱纯化，用

甲苯：乙醇：三乙胺 (95：5：1) 洗脱得到米色泡沫状标题化合物 (173mg)。

TLC 硅胶 (甲苯：乙醇：三乙胺 90：10：1) $R_f = 0.41$ 。

5 中间体 25

{9-[6R-(3-氟-丙氧基甲基)-2,2-二甲基-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基]-9H-嘌呤-6-基}-(四氢吡喃-4-基)-胺

将 {2-氯-9-[6R-(3-氟-丙氧基甲基)-2,2-二甲基-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基]-9H-嘌呤-6-基}-(四氢吡喃-4-基)-胺 (120mg)、5% 钨炭 (50% 含水糊状物, 180mg) 和甲酸铵 (120mg) 的甲醇 (25ml) 悬浮液在氮气氛下回流搅拌 18 小时。将悬浮液用 Hyflo 过滤, 真空蒸发然后将残余物在乙酸乙酯 (5ml) 和水 (5ml) 之间进行分配。将水层再次用乙酸乙酯 (5ml) 萃取, 将合并的有机萃取液用盐水洗涤, 干燥 (硫酸钠) 然后真空浓缩得到半固体。将残余物用氯仿 (约 5ml) 处理, 然后将混浊的悬浮液用脱脂棉塞过滤, 将滤液真空浓缩得到白色泡沫状标题化合物 (81mg)。

TLC 硅胶 (甲苯：乙醇：三乙胺 90：10：1) $R_f = 0.33$ 。

20 实施例 1

N-(四氢吡喃-4-基)-5'-O-三氟甲基-腺苷

将乙酸 4R-乙酰氧基-2R-(6-氯-嘌呤-9-基)-5R-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-3R-基酯 (170mg) 与四氢吡喃-4-基胺盐酸盐 (235mg) 和二异丙基乙基胺 (0.35ml) 一起在异丙醇 (8ml) 中加热回流 20 小时。冷却后, 真空蒸除溶剂, 加入饱和甲醇氨 (15ml) 并将溶液于 22℃ 放置 3 小时。真空蒸除溶剂, 将粗产物用乙醚 (6ml) 研制得到无色粉末状标题化合物 (96mg)。

质谱 m/z 420 (MH^+)

微量元素分析实测值: C, 45.7; H, 4.9; N, 16.3

30 $C_{16}H_{20}F_3N_5O_5$ 的计算值: C, 45.8; H, 4.8; N, 16.7%

实施例 2

N-(2-吡啶-4-基-乙基)-5'-O-三氟甲基-腺苷

- 将(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(6-氯-嘌呤-9-基)-5-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-3, 4-二醇(42mg)、2-吡啶-4-基乙基胺(58mg)和二异丙基乙基胺(0.124ml)的异丙醇(5ml)溶液在反应瓶中于80℃加热17小时。将溶液在氮气流下蒸发，然后通过 autoprep HPLC 纯化得到无色固体状标题化合物(16mg)。

质谱 m/z 441 (MH^+)

HPLC R_t = 10.39 分钟。

10 实施例 3N-(外-二环[2.2.1]庚-2-基)-5'-O-三氟甲基-腺苷

- 将乙酸 4R-乙酰氧基-2R-(6-氯-嘌呤-9-基)-5R-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-3R-基酯(54mg)、(±)-外-降冰片胺(55mg)和二异丙基乙基胺(0.128ml)的异丙醇(7ml)溶液在反应瓶中于80℃加热65小时。将溶液在氮气流下蒸发至少量体积，加入饱和的甲醇氨然后将溶液放置3小时。将溶液真空蒸发并将残余物用 SPE 短柱进行色谱纯化，用氯仿、然后是乙酸乙酯-甲醇(10: 1)洗脱得到无色泡沫状标题化合物(51mg)。

质谱 m/z 430 (MH^+)

- 20 LCMS R_t = 4.16 分钟。

实施例 45'-O-三氟甲基-腺苷

- 将乙酸 4R-乙酰氧基-2R-(6-氯-嘌呤-9-基)-5R-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-3R-基酯(53mg)溶于饱和甲醇氨(5ml)，然后于22℃放置3天。将样品在氮气流下蒸发，然后通过快速硅胶(10g)色谱纯化，用二氯甲烷-甲醇(9: 1)洗脱得到透明胶状标题化合物(8.3mg)。

质谱 m/z 336 (MH^+)

LCMS R_t = 3.44 分钟。

30

实施例 52-[9-(3R, 4S-二羟基-5R-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-2R-基)-9H-嘌

呤-6-基氨基]-乙磺酸酐甲胺

将乙酸 4R-乙酰氧基-2R-(6-氯-嘌呤-9-基)-5R-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-3R-基酯 (53mg) 的异丙醇 (5ml) 溶液用 (2-氨基乙磺酸酐甲胺) (85mg) 和二异丙基乙基胺 (0.211ml) 处理并在反应瓶中于 80℃ 加热 65 小时。冷却后, 在氮气流下蒸除溶剂, 加入饱和的甲醇氨。将溶液于 22℃ 放置 3 小时, 然后用 8% 碳酸氢钠溶液 (5ml) 和二氧化硅 (5g) 处理, 将形成的混合物真空蒸发至干。将得到的固体混合物上到硅胶 (20g) 柱上, 用二氯甲烷-甲醇 (20: 1-5: 1) 洗脱得到无色固体, 将其用甲醇 (2ml) 重结晶得到无色结晶状标题化合物 (20mg)。

质谱 m/z 457 (MH^+)

LCMS R_t = 3.62 分钟。

实施例 6

N-环戊基-5'-O-(2, 2, 2-三氟乙基)-腺苷

-10℃ 及氮气氛下, 将环戊基-{9-[2, 2-二甲基-6R-(2, 2, 2-三氟-乙氧基甲基)-四氢-(3aR, 6aR)-呋喃并[3, 4-d][1, 3]二氧杂环戊烯-4R-基]-9H-嘌呤-6-基}-胺 (100mg) 的三氟乙酸 (2ml) 溶液用水 (0.2ml) 处理, 然后将混合物于 -10℃ 至 0℃ 下搅拌 4 小时。于 20℃ 下真空蒸除溶剂, 将残余物用二氯甲烷: 乙醇: 氨 (10: 8: 1) 处理然后真空蒸除溶剂。将残余物通过快速硅胶 (15g) 色谱纯化。用二氯甲烷: 乙醇: 氨 (100: 8: 1) 洗脱得到无色固体状标题化合物 (60mg), mp 74-6℃。

TLC 硅胶 (二氯甲烷: 乙醇: 氨 100: 8: 1) R_f = 0.29

质谱 m/z 418 (MH^+)

实施例 7

N-(四氢吡喃-4-基)-5'-O-(2, 2, 2-三氟乙基)-腺苷

-10℃ 及氮气氛下, 将 {9-[2, 2-二甲基-6R-(2, 2, 2-三氟-乙氧基甲基)-四氢-(3aR, 6aR)-呋喃并[3, 4-d][1, 3]二氧杂环戊烯-4R-基]-9H-嘌呤-6-基}-(四氢吡喃-4-基)-胺 (90mg) 的三氟乙酸 (2ml) 溶液用水 (0.2ml) 处理, 然后将混合物于 -10℃ 至 0℃ 下搅拌 4 小时。真空蒸除溶剂, 将残余物用二氯甲烷: 乙醇: 氨 (10: 8: 1) (15ml)

处理然后真空蒸除溶剂。将残余物通过硅胶(15g)色谱纯化。用二氯甲烷:乙醇:氨(75:8:1)洗脱得到白色固体状标题化合物(69mg), mp 80-2℃。

TLC 硅胶(二氯甲烷:乙醇:氨 75:8:1) $R_f = 0.2$

5

实施例 8

N-(2R-羟基-环戊-(R)-基)-5'-O-(2,2,2-三氟乙基)-腺苷

氮气氛下, 将(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(6-氯-嘌呤-9-基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)-四氢呋喃-3,4-二醇(150mg)的异丙醇(5ml)溶液用
10 (1R, 2R)-2-氨基环戊醇(82mg)和二异丙基乙基胺(0.28ml, 210mg)处理, 然后加热回流 18 小时。真空蒸除溶剂得到残余物, 将其通过硅胶(30g)色谱纯化。用二氯甲烷:乙醇:氨(100:10:1)洗脱得到淡棕色固体状标题化合物(116mg), mp 164-6℃。

TLC 硅胶(二氯甲烷:乙醇:氨 100:10:1) $R_f = 0.32$

15

实施例 9

N-(4-氟-苯基)-5'-O-(2,2,2-三氟乙基)-腺苷

氮气氛下, 将(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(6-氯-嘌呤-9-基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)-四氢呋喃-3,4-二醇(125mg)的异丙醇(5ml)溶液用
20 4-氟苯胺(0.08ml, 90mg)和二异丙基乙基胺(0.28ml, 210mg)处理, 然后将混合物加热回流 24 小时。冷却至 22℃后, 将混合物过滤, 将滤饼用异丙醇(2ml)和乙醚(15ml)洗涤, 然后将固体真空干燥得到白色固体状标题化合物(70mg), m. p. 214-5℃。

TLC 硅胶(二氯甲烷:乙醇:氨 100:10:1) $R_f = 0.36$

25

实施例 10

5'-O-(3-氟丙基)-N-(四氢吡喃-4-基)-腺苷

将{9-[6R-(3-氟-丙氧基甲基)-2,2-二甲基-四氢-(3aR, 6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4R-基]-9H-嘌呤-6-基}-(四氢
30 吡喃-4-基)-胺(79mg)溶于冰冷的三氟乙酸(0.8ml), 用水(0.08ml)处理然后于 0-5℃搅拌 1 小时。于 30℃下真空蒸除过量的三氟乙酸, 将残余物通过快速硅胶(10g)柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:氨(94:

6: 1) 洗脱得到无色泡沫状标题化合物 (52mg)。

质谱 m/z 412 (MH^+)

TLC 硅胶 (二氯甲烷: 乙醇: 氨 94: 6: 1) $R_f = 0.14$

5 实施例 11

2-氯-5'-O-(3-氟丙基)-N-(四氢吡喃-4-基)-腺苷

0℃下, 将 {2-氯-9-[6R-(3-氟-丙氧基甲基)-2, 2-二甲基-四氢-(3aR, 6aR)-呋喃并[3, 4-d][1, 3]二氧杂环戊烯-4R-基]-9H-嘌呤-6-基}-(四氢吡喃-4-基)-胺 (50mg) 的三氟乙酸 (0.5ml) 溶液用水 (0.05ml) 处理, 然后将反应混合物于 0℃ 搅拌 30 分钟。于 30℃ 下真空蒸除过量的三氟乙酸, 将残余物通过快速硅胶 (10g) 色谱纯化, 用二氯甲烷: 乙醇: 氨 (94: 6: 1) 洗脱得到无色泡沫状标题化合物 (32mg)。

TLC 硅胶 (二氯甲烷: 乙醇: 氨 94: 6: 1) $R_f = 0.18$

15 质谱 m/z 446 (MH^+)

按照类似的方法制得如下实施例的化合物:

实施例 12

20 N-(2S-氟-环戊-(S)-基)-5'-O-三氟甲基-腺苷

从中间体 6 制备。

质谱 m/z 422 (MH^+)

HPLC $R_t = 19.24$ 分钟

25 实施例 13

N-(四氢噻喃-4-基)-5'-O-三氟甲基-腺苷

从中间体 6 制备。

质谱 m/z 436 (MH^+)

HPLC $R_t = 17.61$ 分钟

30

实施例 14

N-(3, 4-二氟苯基)-5'-O-三氟甲基-腺苷

从中间体 6 制备。

质谱 m/z 448 (MH^+)

HPLC R_t = 25.44 分钟

5 实施例 15

N-(3-氟苯基)-5'-O-三氟甲基-腺苷

从中间体 6 制备。

质谱 m/z 430 (MH^+)

HPLC R_t = 24.65 分钟

10

实施例 16

N-(1,1-二氧化-六氢-1 δ -6-噻喃-4-基)-5'-O-三氟甲基-腺苷

从中间体 5 制备。

LC/MS: R_t = 3.62 分钟。

15 质谱 m/z 468 (MH^+)

实施例 17

N-叔丁基-5'-O-三氟甲基-腺苷

从中间体 5 制备。

20 LC/MS: R_t = 4.12 分钟。

质谱 m/z 392 (MH^+)

实施例 18

4-[9-(3R,4S-二羟基-5R-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-2R-基)-9H-嘌呤-6-基氨基]-吡啶-1-甲酸乙酯

25 从中间体 5 制备。

从中间体 5 制备。

质谱 m/z 491 (MH^+)

30 NMR δ ($CDCl_3$) 8.25(1Hs, CH[杂环]), 8.15(1Hs, CH[杂环]), 6.05(1Hd, CH), 4.7(1Hm, CH), 4.0-4.5(9Hm, 5xCH-2xCH₂), 3.1(2H brt, CH₂), 2.08(2H brd, 2xCH), 1.55(2H brq, 2xCH), 1.28(3Ht, CH₃).

实施例 19N-(2S-羟基-环戊-(S)-基)-5'-O-三氟甲基-腺苷

从中间体 5 制备。

LC/MS: $R_t = 3.71$ 分钟。5 质谱 m/z 420 (MH^+)实施例 20N-(rel-2,3-二羟基-丙基)-5'-O-三氟甲基-腺苷

从中间体 5 制备。

10 LC/MS: $R_t = 3.43$ 分钟。质谱 m/z 410 (MH^+)实施例 21N-(四氢呋喃-3R-基)-5'-O-三氟甲基-腺苷

15 从中间体 5 制备。

LC/MS: $R_t = 3.62$ 分钟。质谱 m/z 406 (MH^+)实施例 2220 N-(四氢呋喃-3S-基)-5'-O-三氟甲基-腺苷

从中间体 5 制备。

LC/MS: $R_t = 3.62$ 分钟。质谱 m/z 406 (MH^+)25 实施例 23N-{2-[9-(3R,4S-二羟基-5R-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-2R-基)-9H-嘌呤-6-基氨基]-乙基}乙酰胺

从中间体 5 制备。

LC/MS: $R_t = 3.53$ 分钟。30 质谱 m/z 421 (MH^+)实施例 24

4-[9-(3R, 4S-二羟基-5R-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-2R-基)-2-甲基-9H-嘌呤-6-基氨基]-哌啶-1-甲酸乙酯

从中间体 5 制备。

LC/MS: $R_t = 3.97$ 分钟。

5 质谱 m/z 505 (MH^+)

实施例 25

2-甲基-N-(四氢吡喃-4-基)-5'-O-三氟甲基-腺苷

LC/MS: $R_t = 3.72$ 分钟。

10 质谱 m/z 434 (MH^+)

实施例 26

N-(2-氯-4-氟-苯基)-5'-O-三氟甲基-腺苷

15 将乙酸 4R-乙酰氧基-2R-(6-氯-嘌呤-9-基)-5R-三氟甲氧基甲基-四氢呋喃-3R-基酯 (0.16g)、2-氯-4-氟苯胺 (0.26ml)、乙酸钨 (8mg)、R-BINAP (R-(+)-2, 2'-二(二苯基膦基)-1, 1'-二萘基) (33mg) 和碳酸铯 (0.16g) 的 1.2ml 甲苯溶液在反应瓶中于 85-91℃ 加热 16 小时。将反应混合物冷却至室温并用水 (20ml) 终止反应, 然后用二氯甲烷萃取 (3 × 50ml)。将有机萃取液干燥 (硫酸镁) 然后真空蒸发。将得到的残余物通过快速硅胶色谱 (8g Biotage 柱) 纯化, 用环己烷-乙酸乙酯 (9: 1-6: 4) 洗脱得到透明油状物, 将其溶于 1ml 甲醇, 冷却至 0-5℃ 并用叔丁基胺 (0.05ml) 处理。将混合物在该温度下保持 1 小时, 然后真空蒸发至干得到白色固体状标题化合物 (67mg)。

LC/MS: $R_t = 3.04$ 分钟。

25 质谱 m/z 464 (MH^+), 466 ($MH^+ + 2$)

实施例 27

N-(4-氯-2-氟-苯基)-5'-O-三氟甲基-腺苷

按照与实施例 26 类似的方法从中间体 5 制备。

30 LC/MS: $R_t = 3.16$ 分钟。

质谱 m/z 464 (MH^+), 466 ($MH^+ + 2$)

报道基因实验

- 激动剂活性用含有 CRE/SPAP/HYG (CRE=环 AMP 响应元素; HYG=潮霉素抗性; SPAP=分泌的胎盘碱性磷酸酶) 报道基因元素的中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞测定, 在刺激 cAMP 水平时该细胞会产生 SPAP。使用
- 5 除上述元素外还用人腺苷 A1 受体或人腺苷 A3 受体稳定转染的细胞系。将细胞置于 96 孔板的培养液中并于 37℃ 温育 1 小时。为了测定效力, 向适宜的孔中以大约 10^{-10} – 10^{-5} M 的浓度范围加入激动剂。15 分钟后, 通过加入最大浓度的毛喉素刺激 cAMP 水平。将所有的细胞于 37℃ 继续温育 5 小时, 冷却至室温, 然后加入磷酸酶的底物 (对-硝基
- 10 苯酚磷酸酯, pNPP, 该底物可被 SPAP 转变成有颜色的试剂) 并将 96 孔板在平板读数计上读数。从这些读数中可以计算出激动剂对毛喉素刺激的 SPAP 产生的抑制作用的浓度依赖性。在各 96 孔板上测试的激动剂之一是标准的非选择性激动剂 N-乙基甲酰基腺苷 (NECA), 所有测试的激动剂效力均相对于 NECA 标准物的效力来表达。
- 15 (ECR = 相对于 NECA = 1 的等效力浓度比)

结果表 1生物学数据。A1、A3 受体，受体基因分析 ECR

实施例	A1	A3
1	8.40	>129
2	185.5	-
3	5.60	143.5
4	80.7	81.6
5	33.2	>212
6	8.70	7.7
7	-	-
8	239.40	-
9	298	19.7
10	-	-
11	-	-
12	1.87	>226
13	11.1	>276
14	20.50	197.3
15	23.2	-
16	79.50	>207
17	138.8	>207
18	5.32	>202
19	12.10	>150
20	24.10	284.5
21	10.90	>175
22	10.40	>63
23	12.52	>175
24	51.70	>134
25	32	-